

# Akutní neurologická péče v novorozeneckém věku

Petr Klement

Klinika dětského a dorostového lékařství VFN Praha

1.LF UK Praha

# Osnova

- Křeče v dětském věku
- Prematurita
  - PVL
  - IHV
  - PVHI
- Perinatální asfyxie
- Ostatní

# Úvod

- Časté
  - Nejčastější věk manifestace u dětí
  - Nejčastější akutní neurologické stavy v novorozeneckém věku
  - 1-5/1000 narozených dětí (prematurní 10-130/1000)
- Odlišnosti od starších dětí a dospělých
  - Klinické charakteristiky (fokální, hodnocení vědomí?, sensorické př.?)
    - Popis dle převažujícího typu záchvatu (ne počátečního)
  - Význam EEG (elektro-klinická korelace, EEG only seizures, HIE)
  - Etiologie (převážně symptomatické)
  - Odpověď na antikonvulzivní léčbu (fenobarbital)

# Starší klasifikace novorozeneckých záchvatů

- Klonické fokální
- Klonické multifokální
- Tonické
- Myoklonické

- Subtilní
  - Apnoe, prokrvení, salivace, AS
  - Deviace očí, změny vigility, orofaciální
  - Pohyby končetin (pádlování, šlapání..)

Volpe J. Neonatal seizures. New Engl J Med 1973;289:413-416.

# Návrh klasifikace záchvatu dle ILAE 2017

## • Focal onset

• ~~Aware/impaired awareness~~

- Motor onset
  - Automatism
  - Atonic
  - Clonic
  - Epileptic spasms
  - Hyperkinetic
  - Myoclonic
  - Tonic
- Non motor onset
  - Autonomic
  - Behavior arrest
  - ~~Cognitive~~
  - ~~Emotional~~
  - ~~Sensory~~

• ~~Focal to bilateral tonic clonic~~

## • ~~Generalized onset~~

- ~~Motor~~
  - ~~Tonic-clonic~~
  - ~~Clonic~~
  - ~~Tonic~~
  - ~~Sequential~~
  - ~~Myoclonic-atic~~
  - ~~Atonic~~
  - ~~Epileptic spasms~~
- ~~Non-motor (absence)~~
  - ~~Typical~~
  - ~~Atypical~~
  - ~~Myoclonic~~
  - ~~Eyelid myoclonus~~

## • ~~Unknown onset~~

- ~~Motor~~
  - ~~Tonic-clonic~~
  - ~~Epileptic spasms~~
- ~~Non-motor~~
  - ~~Behaviour arrest~~

## • Unclassified

The 2017 ILAE Position Papers on Classification of Seizure Types and the Epilepsies.

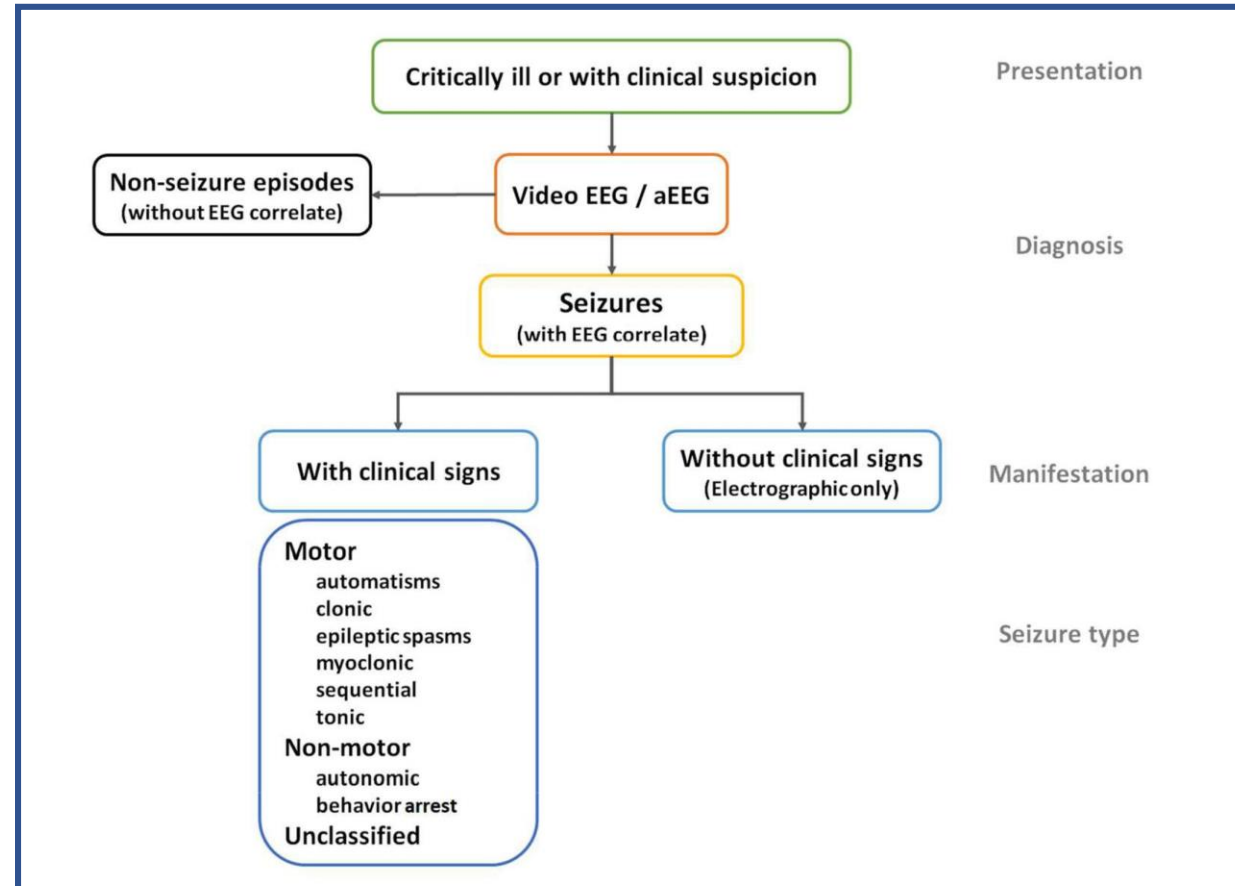
# Návrh klasifikace novorozeneckých záchvatů dle ILAE 2018

- S klinickými projevy

- MOTORICKÉ
  - Automatismy
  - Klonické
  - Epileptické spasmy
  - Myoklonické
  - Sekvenční
  - Tonické
- BEZ MOTORICKÝCH PROJEVŮ
  - Autonomní
  - Zázraz v chování
- NEKLASIFIKOVANÉ

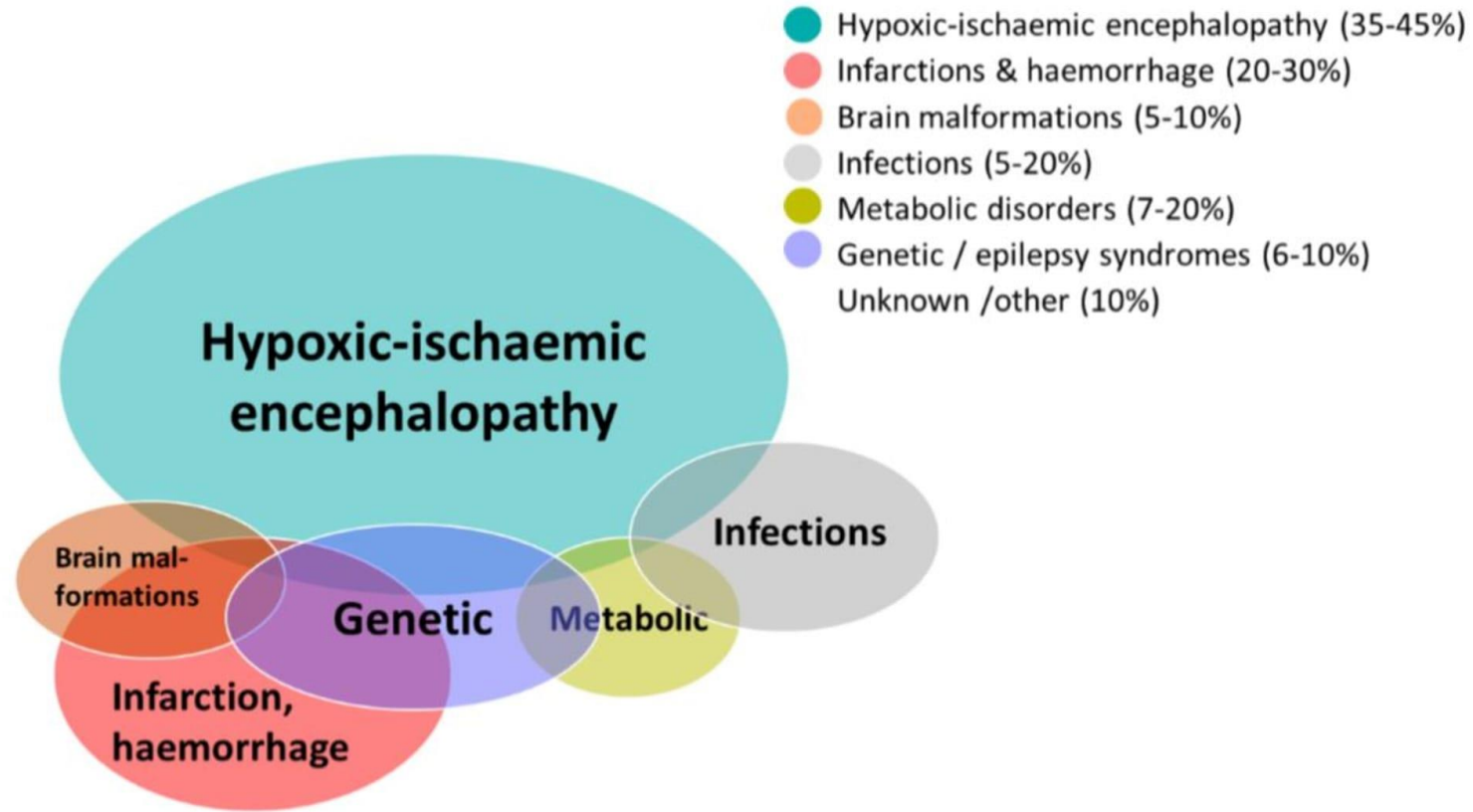
- Pouze s EEG projevy

# Navrhovaná ILAE klasifikace novorozeneckých záchvatů



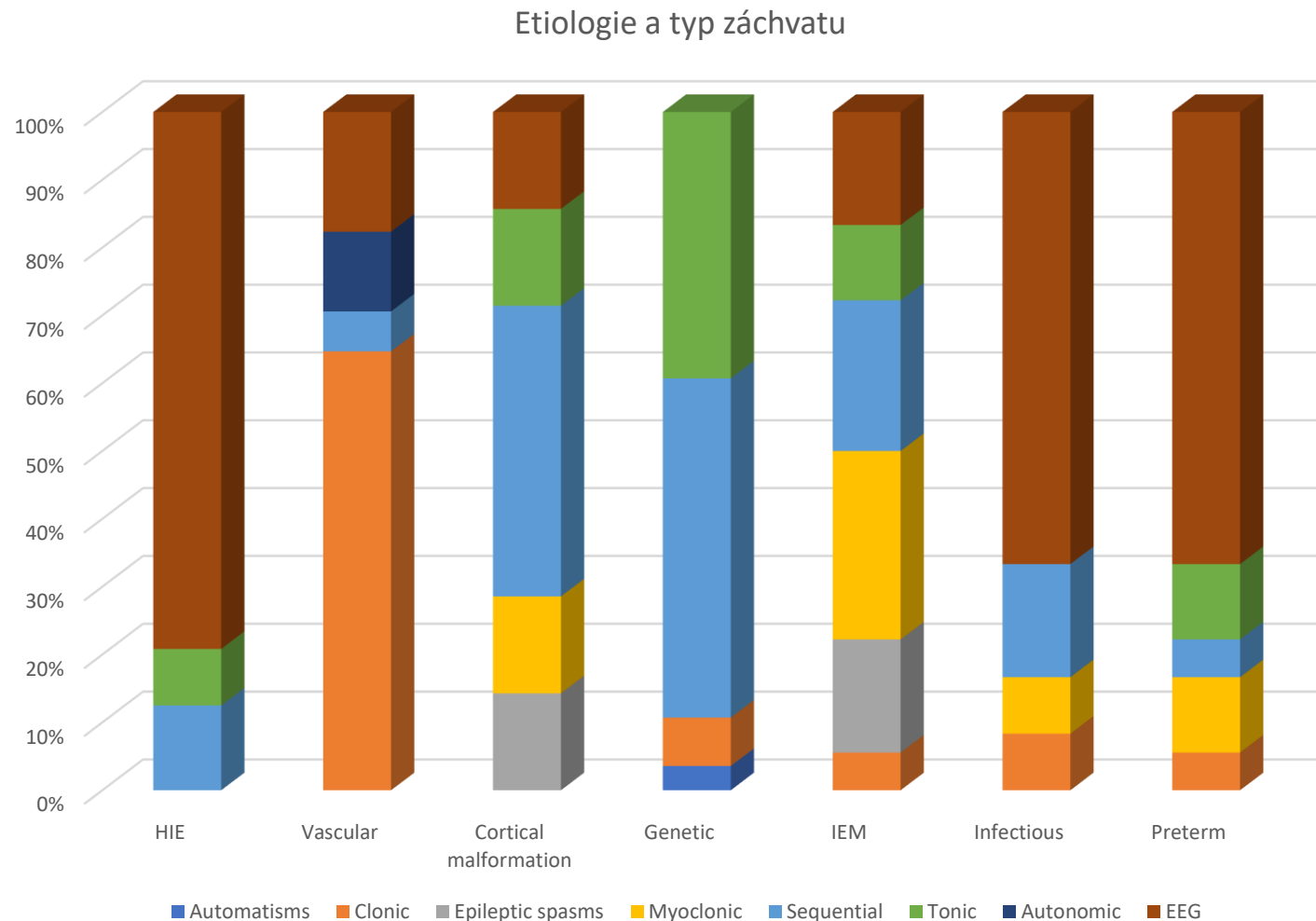
Proposed diagnostic framework of neonatal seizures, including classification of seizures.  
Adapted from 2017 ILAE Classification of Seizures

# Etiologie





# Etiologie a typ záchvatu



The ILAE Classification of Seizures & the Epilepsies: Modification for Seizures in the Neonate. Proposal from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures 2018

# Automatismy

- Charakter
  - Oral-bucal-lingual (žvýkání, plazení jazyka, olizování rtů)
  - Ocular movements (tonická horizont. deviace, otevření očí)
  - Progression movements (pedaling, swimming, rowing)
  - Vzácně izolovaně (méně než 1%)
- Výskyt
  - Běžný u HIE
  - Prematurní děti
- Mohou imitovat fyziologické a patologické motorické projevy
- Nutná EEG verifikace

# Klonické záchvaty

- Charakter
  - Pravidelné rytmické pohyby
  - Frekvence 1-3 Hz
  - Topický význam
- Výskyt
  - Typické pro vaskulární (krvácení, ischemie), zánětlivé (HSV) léze
  - Běžně u HIE.
- Nejlépe diagnostikované klinicky
- Mívají EEG korelát

# Epileptické spasmy

- Charakter
  - flexe, extenze, flexe-extenze proximálních a axiálních svalových skupin
  - Kratší než tonická křeč, delší než myoklonus
- Někdy obtížně diferencuje od myoklonu
- Výskyt
  - Metabolické encefalopatie
  - Othahara syndrom (tonické spasmy, STXBP1, hemimegalencephaly)

# Sekvenční záchvat

- Charakter
  - Nejistíme žádný převažující typ záchvatu
  - Záchvat začíná různými projevy, ty se mění během záchvatu, stranová variabilia
- Výskyt
  - Časný u kanalopatií (BFNE, KCNQ2)
  - Typický pro genetické onemocnění

# Tonické záchvaty

- Charakter
  - Delší svalová kontrakce (několik sekund až minut)
  - Obvykle fokální, jednostranná
  - Ev. bilaterální s asymetrií.
- Výskyt
  - Typický pro časnou infantilní epileptickou encefalopatii (Othahara)
  - Častý u genetických novorozeneckých epilepsií (KCNQ1 a 3)
  - HIE
- Obvykle ne EEG změny

# Myoklonické záchvaty

- Charakter
  - Nerytmické krátké svalové kontrakce
  - Různá lokalizace (axiální, proximální, distální)
  - Lokalizované, multifokální
- Výskyt
  - Metabolické encefalopatie
  - HIE
- Obtížná diferenciace od ne-epileptického myoklonu

# Autonomní záchvaty

- Charakter
  - Změny autonomních funkcí (kardiovaskulární, zornicové, GIT, vasomotorické, sudomotorické, termoregulační)
  - U dětí apnoe.
  - Typicky s jinými záchvatovými projevy (izolovně pod 5%)
- Výskyt
  - Intraventrikulární krvácení, T a O léze (apnoe, cyanosa).
  - Othahara sy.
- Nutné EEG potvrzení



# Záraz v chování

- Zástava v pohybu, činnosti
- Může zahrnovat apnoe.
- Nejčastěji s jinými záchvaty

# EEG záchvaty

- Charakter
  - Žádný klinický projev
  - Patrná rytmická aktivita na aEEG ev. videoEEG
- Výskyt
  - Prematurní děti
  - HIE (50-80% křečí, vliv hypotermie)
  - Infekční encefalopatie

# Etiologie

- Sekundární symptomatické křeče
  - HIE, krvácení, ischemie
  - Infekce
  - Metabolické křeče
  - VVV mozku
- Epileptické syndromy
  - Self limited (benigní) familiární neonatální epilepsie
  - Časná myoklonická encefalopatie (EME)
  - Časná infantilní epileptická encefalopatie (Othahara sy.)
- Genetické syndromy

# Perinatální etiologie

- Hypoxicko-ischemická encefalopatie
  - Nejčastější příčina křečí během prvních 24 hod. života
  - Anamnesa (CTG, APGAR, KPR)
  - EEG křeče, sekvenční, klonické, tonické
- Intrakraniální krvácení
  - Intraventrikulární krvácení (GMIVH, po 3. dnu)
  - Subdurální krvácení
  - Subarachnoidální krvácení (2. den, well baby seizures)
  - Klonické, EEG křeče, sekvenční, autonomní

# Metabolické encefalopatie

- Hypoglykemie
- Hypokalcemie
  - Časná: preterm, po asfyxii, IDM
  - Pozdní: výživa
- Hypomagnesemie
- Hypo/hybernatriemie
- Pyridoxin deficit
- Metabolické poruchy
  - NKHG, leucinoso, hyperamonemie, glutarová acidurie, mitochondriální o.
- Myoklonické, sekvenční, spasmy

# Ostatní

- Infekční
  - Bakteriální meningitis
  - Virová (HSV, rubella, CMV)
  - Toxoplasmosis
  - EEG, sekvenční, klonické
- VVV mozku
  - Kortikální dysgenese
  - Poruchy neuronální migrace
  - Pachygyrie, polymikrogyrie
  - Sekvenční, myoklonické, tonické
- Genetické (syndromy)
  - EME, Othahara
  - Různé genetické epilepsie
  - Sekvenční, tonické
- Náhodná
  - Abstinenční sy
  - Aplikace anestetika

# Self limited (benigní) familiární novorozenecké křeče (BFNC)

- Vzácný, AD (kanalopatie, KCNQ2, KCNQ3)
- Začátek 2-3.den života (1.týden)
- Klonické, fokální, multifokální, apnoe, automatismy.
- Krátké, opakují se
- Pomocná vyšetření v normě
- EEG může být v normě, „theta pointu alternant“
- Ustupují v 1-6 měs.
- Většinou normální PMV, pozdější epilepsie v 11%

# Self limited (benigní idiopatické) neonatální křeče (BINC)

- 4-6. den (křeče 5. dne), M>F, časté (7% křečí v novor. věku)
- Většinou klonické, fokální, mění strany, apnoe
- Kumulace, status epilepticus
- Pomocná vyšetření v normě
- EEG není typický nálezn
- Ustupují do 24 hod., PMV v normě



# Časná myoklonická encefalopatie (EME)

- Začátek v prvních dnech života (60% do 10.dne)
- Fokální eratický myoklonus, automatismy (deviace očí, apnoe, zarudnutí), infantilní spasmy
- PMV a neurologický nález abnormální, event. regres
- Metabolické encefalopatie (NKHG, mitochondriální, VLCFA)
- EEG abnormální (SB vzorec)
- Prognosa nepříznivá

# Časná infantilní epileptická encefalopatie (Ohtahara)

- První dny života (intrauterině)
- Tonické, epileptické spasmy, fokální klonické, autonomní
- Výskyt v sériích (klastrech)
- VVV mozku (hemimegalencefalie, porencefalie kortikální dyspláze)
- Genetická onemocnění
  - (ARX, CDKL5, SLC25A22, STXBP1, SPTAN1, KCNQ2, ARHGEF9, PCDH19, PNKP, SCN2A, PLCB1, SCN8A, ST3GAL3, TBC1D24 a BRAT1)
- EEG SB vzorec
- Prognoza nepříznivá (West, ev. Lennox-Gastaut syndrom)

# Diferenciální diagnosa

- Třesy (jitteriness)
- Non-epileptická apnoe
- Stereotypní pohyby u patologických novorozenců (po HIE)
- Benigní spánkový myoklonus

# Diferenciace epi od non epi projevů

| Klinický charakter     | Záchvat                           | Třes (jitteriness)              |
|------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Narůstá po stimulaci   | vzácně                            | běžně                           |
| Potlačen pasivní flexí | ne                                | ano                             |
| Autonomní projevy      | ano                               | ne                              |
| Pohyby očí, úst        | ano                               | ne                              |
| Frekvence pohybů       | Rychlé střídání rychlých/pomalých | Frekvence stejná v obou směrech |
| EEG abnormality        | ano                               | ne                              |

# Anamnesa

- Záchvat
  - Typ, trvání, frekvence opakování, začátek
- Prenatální anamnesa
  - Screening, iu. infekce, GDM, abusus drog
- Perinatální anamnesa
  - Patologie CMG, instrumentální porod
  - Nízký APGAR, KPR na sále, pupečnickový ASTRUP
- Výživa
  - Letharie, horší přísátí, zvracení
- Rodinná anamnesa
  - Konsanguinita, epilepsie v rodině, genetické onemocnění, novor. křeče

# Klinické vyšetření

- Vitální funkce
  - Srdeční a dechová frekvence, teplota, SaO<sub>2</sub>, krevní tlak, vědomí
- Klinické vyšetření
  - Gestační věk, PH (IUGR), dysmorfie, mikrocefalie
  - Hepatosplemomegalie, kardiomyopatie, neobvyklý zápach
  - Pigmentové naevy
- Neurologické vyšetření
  - Stav vědomí, zornice, vyklenutá VF, spont. pohybový projev
  - Svalové napětí, vývojové rr., šlachosvalové rr.

# Laboratorní vyšetření

- Základní
  - Glukoza
  - Elektrolyty
  - Likvor
  - Ultrazvuk mozku
  - EEG, videoEEG, aEEG
- Obecná
  - KO+dif, CRP
  - Bilirubin, JT
  - Mg
  - ABR
- Zobrazení
  - CT nebo MR mozku
- TORCH
- Metabolické poruchy
  - Laktát
  - Amoniak
  - K moč, cholesterol
  - ABR- anion gap
  - Metabolické centrum
- Genetické vyšetření

# Akutní léčba

- Diagnosa a charakter záchvatu
- Zajištění dýchacích cest, stabilizace vitálních funkcí
- Zajištění nitrožilního přístupu
- Hypoglykemie (pod 2.5 mmol/l): Glukoza 10%, 2 ml/kg iv.
- Hypokalcemie (pod 1.1 mmol/l iCa): Ca-gluconicum, 2 ml/kg iv.
- Fenobarbital 20 mg/kg iv. pomalou injekcí
- Opakovat fenobarbital do celkové dávky 40 mg/kg
- Fenytoin 10-20 mg/kg iv. pomalu (EKG)



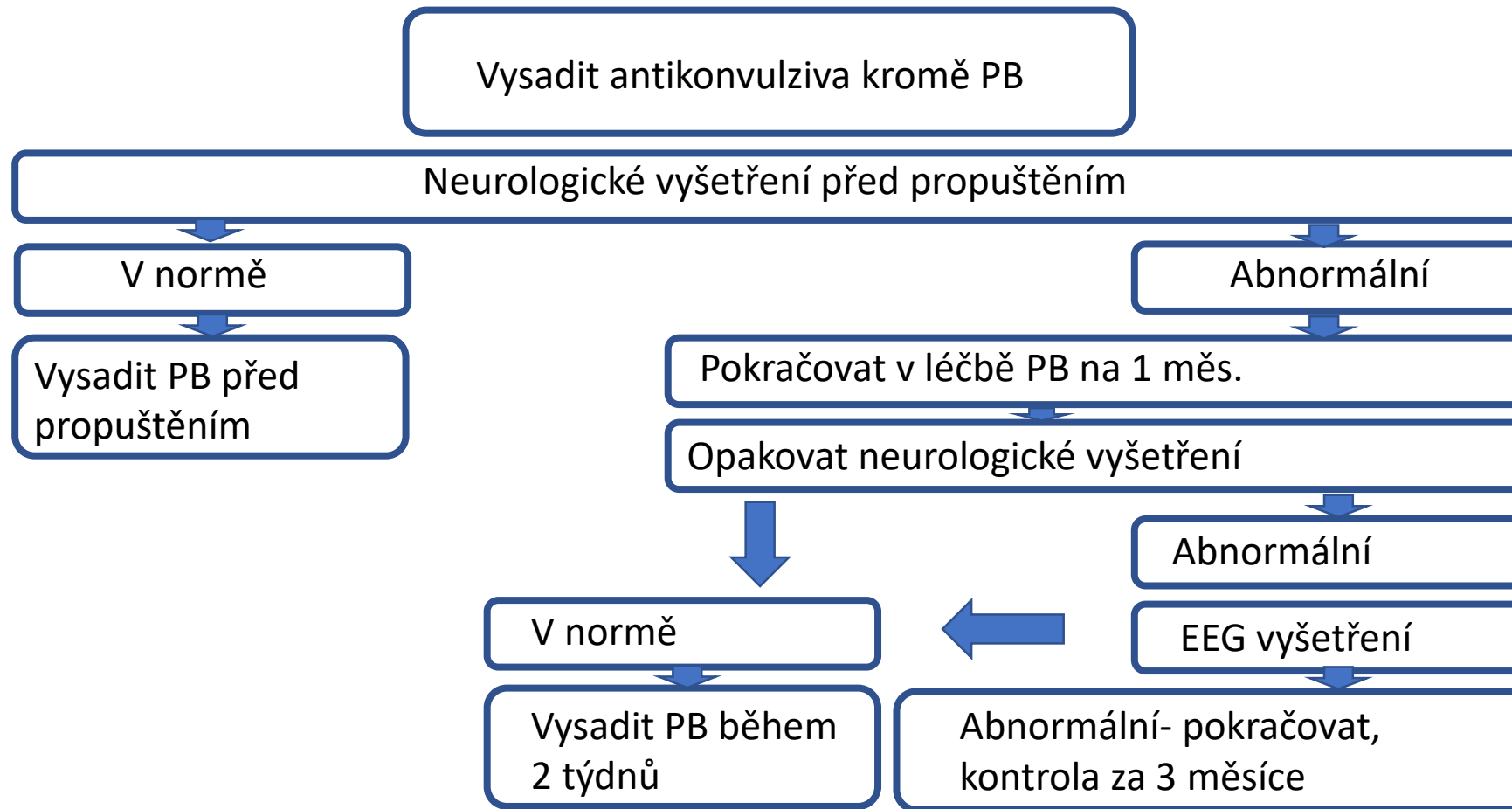
# Akutní léčba

- Midazolam kontinuálně iv. 0.1-0.3(0.4) mg/kg/hod
- Propofol iv. kontinuálně 1-3 mg/kg/hod.
- Lidocain iv. 4 mg/kg iv., dále 2 mg/kg/hod
  
- Levetiracetam 10-30 mg/kg/den ve 2 dávkách, kontinuálně
- Topiramát 5-20 mg/kg/den
  
- Pyridoxin iv. 100 mg

# Další léčba

- Fenobarbital nebo fenytoin 3-5 mg/kg/den ve 2 dávkách
- Postupně redukovat léky
- Chronická léčba
  - Fenobarbital
  - Levetiracetam
  - Topiramát
  - Clonazepam, clobazam
  - VPA?
- Kontrola EEG.

# Vysazení fenobarbitalu



# Prognóza

- Příznivé

- Fokální klonické
- SAH (90%)
- Late onset hypokalcemie (100%)
- HIE (pod 18 hod, neopakují se) 50%

- Nepříznivé

- Myoklonické
- VVV mozku
- Genetická etiologie
- Meningoencefalitis 50%
- Hypoglykemie 50%
- HIE (opakované, pozdní) 50%

# Závěr

- Častý výskyt novorozeneckých křečí
- Klinická manifestace- specifika (ILAE 2018 klasifikace)
- Fokální s motorickou/bez motorické manifestace
- Diagnosa dle převažujícího klinického záchvatu
- Význam EEG v diagnostice
- Častější symptomatické křeče (HIE nejčastější)
- Fenobarbital je lékem volby

# Předčasně narozené děti

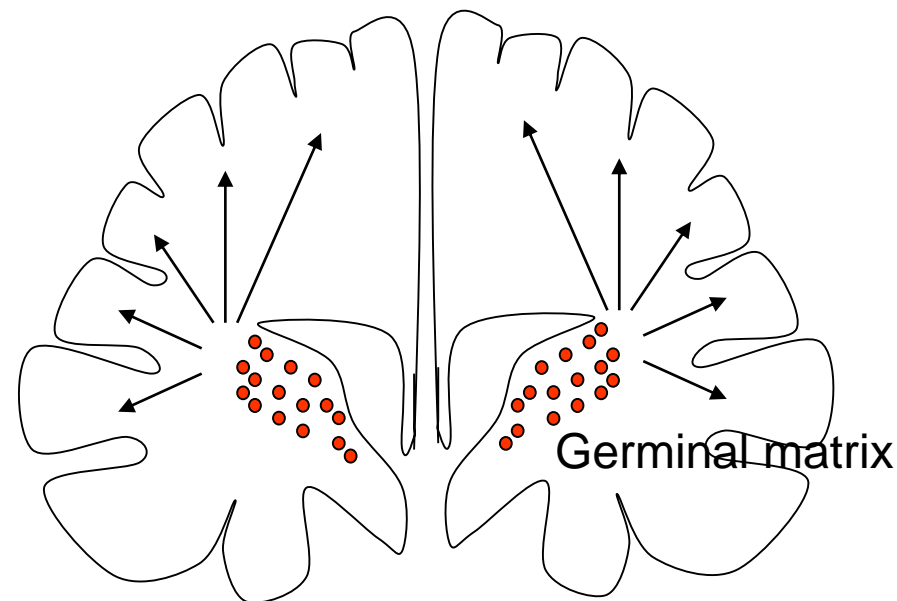
- Prematurita
  - RDS, PDA, apnoea, bradykardie, infekce → nestabilita, ↑ ↓ TK
- Mozek
  - Germinalní matrix → IVH
  - Cévní zásobení periventrikulární bílé hmoty
    - Arteriální → PVL
    - Venosní → PVHI
  - Autoregulace cévního řečiště → fluktuace perfuse CNS

# Vývoj mozku

- Vznik nervové trubice 20-25 den
- Formování míchy a mozku 1-3 měsíc
  - Segmentace CNS
- Vývoj kortexu
  - Neuronální proliferace 8-16 týden
  - Migrace 12-24 týden
  - Organizace 24 týden- postnatálně
- Myelinizace
  - 2. trimestr – postnatálně
- Synaptogenese

# Periventrikulární hemorhagie

- Germinální matrix
- WLBW 15-20% (<5.den)
- Příznaky
  - Hematokrit ↓
  - Hypotonie
  - Apnoe, bradykardie
  - Křeče
  - MAC, ↓Na, ↑glukosa
- Outcome, komplikace
  - PVHI
  - Hydrocefalus
  - Porencefalie
  - Epilepsie
  - DMO
  - Mentální retardace





# PVH rizikové faktory

- Časné
  - LBW
  - prematurita
  - Ne maternální steroid
  - Ne preeklampsie
  - Ne tokolýza
  - Porod mimo perinatologické centrum
- Pozdní
  - Pneumothorax
  - Rychlá volumexpanze
  - RDS
  - Křeče
  - Bikarbonát

# PVH- stupeň

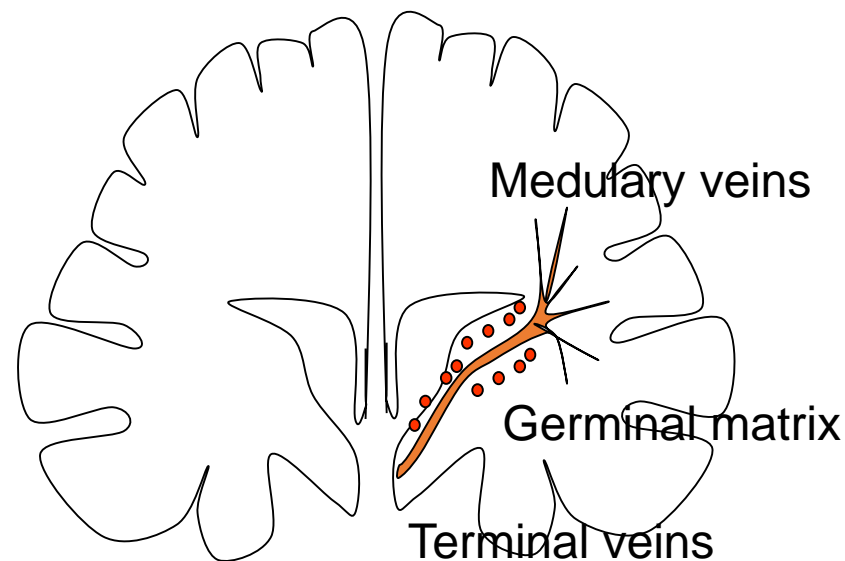
| Stupeň | Popis                            |
|--------|----------------------------------|
| 1      | Germinal matrix, žádná krev v PK |
| 2      | IVH 10-50% area                  |
| 3      | IVH >50% area, distenze komor    |
| 4      | IVH grade III+ PVHI              |

# Sonografie CNS



# Periventrikulární hemorhagická infarzace

- Příčina
  - Venosní infarzace při krvácení do GM a trombose terminální vény
- CT, MR
  - Klinovitá hemorhagická léze v PV bílé hmotě, +/- krvácení do GM
- Klinické příznaky
  - Hemiparesa s postižením DK >HK,
  - Asymetrická kvadruparesa
  - Mentální retardace
  - Poruchy vývoje řeči, epilepsie



# Sonografie CNS



# Periventriculární leukomalacie

- Periventriculární bílá hmota
- Oblast arteriálního rozvodí
  - Chorioidální a. x penetrující větve ACA, ACM, ACP
  - Okcipitální oblasti + oblasti foramen Monroi
  - Relativně ušetřen kortex (anastomozy)
  - Diferenciace oligodendrocytů
  - Cévní autoregulace
- Systémová hypotenze
- Mediátory zánětu (chorioamnionitis)

# Periventrikulární leucomalacie

- Hypoxie, edem, cystické léze bílé hmoty, gliosa, rozšíření PK
- Zobrazení CNS (sono, MR)
  - ↑ periventrikulární echogenita (echodenzní f. 3-10d)
  - Cystická degenerace 2-4 týdny
  - Gliosa, ↓ myelinizace, dilatace PK 2-3 měs
- Klinický obraz
  - Asymptomatická v novorozeneckém věku
  - Abnormity svalového tonu DK
  - Spastická diparesa, kvadruparesa s DK > HK
  - Změny chování, mentální deficit, epilepsie

# Sonografie CNS





# Léčba IVH a PVL

- Prevence
  - In utero transport
  - Prenatální steroidy
  - Šetrný porod
  - Minimal handling
  - Prevence předčasných porodů
- Akutní léčba
  - Minimal handling
  - Stabilita TK
  - UPV, nCPAP
  - Volumexpanze
  - Pneumothorax
  - Hyperosmolality
  - Léčba záchvatů

# Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study

- **Study:** 942 males (52%) and 870 females, mean gestational age of 30 weeks (SD 2wks; range 24–32wks), mean birthweight of 1367g (SD 393g; range 450–2645g).
- **CP** was diagnosed at 5 years of age in 159 infants (prevalence 9%; 95% confidence interval [CI] 7–10%), 97 males and 62 females, with a mean gestational age of 29 weeks (SD 2wks);
  - Spastic 89%
  - Ataxic 7%
  - Dyskinetic 4%
- **The prevalence** of CP was
  - 61% among infants with cystic periventricular leukomalacia,
  - 50% in infants with intraparenchymal haemorrhage,
  - 8% in infants with grade I intraventricular haemorrhage,
  - 4% in infants without a detectable cerebral lesion.
- **Predictors** of the development of CP in very preterm infants
  - male sex (odds ratio [OR] 1.52; 95% CI 1.03–2.25)
  - preterm premature rupture of membranes or preterm labour (OR 1.72; 95% CI 0.95–3.14) were.
- BEAINO N, 2010. Dev. Medicine Child Neurology.

# Perinatální asfyxie

- Důsledek nedostatečné výměny plynů placentou nebo plícemi
- Hypoxie, hyperkarbie
- Anaerobní glykolýza, laktátová acidosa
- Ischemie
- Dysfunkce myokardu, renální poškození, ARDS, GIT a hepatální dysfunkce, DIC.
- HIE

# Asfyxie

- Anamnesa
  - Pohyby plodu, patologický CTG, ZVP
- $\text{pH} < 7.0$  a  $\text{BE} > -12$  z pupečnickové arterie
- Apgar 0-4 body v 5. a 10. minutě
- Opožděný nástup spont. Ventilace  $> 10\text{min}$
- Neurologická léze (HIE)
- Multiorgánová dysfunkce

# Incidence

- 2-4 promile donošených novorozenců
- Mortalita 20%
- Neurologické postižení 25%
- Prenatálně v 90% případů
- Vznik DMO v 10%

# Příčiny

- Pre, peri, neonatální
- Anemie, hypertenze matky, placentární insuficience)
- Prolaps, uzel pupečníku, abrupce placenty, ruptura dělohy, hypotenze, dystokie ramínek, KP
- PPHN, septický, hemorhagický šok, CHD

# HIE

- Neonatální encefalopatie x HIE
- Abnormální neurologický nálezn
  - $\geq 36$  GT
  - Stav vědomí (iritabilita, lethargie, kóma)
  - Křeče
  - Porucha respirace
  - Porucha svalového napětí a reflexů

# HIE dle Sarnatových

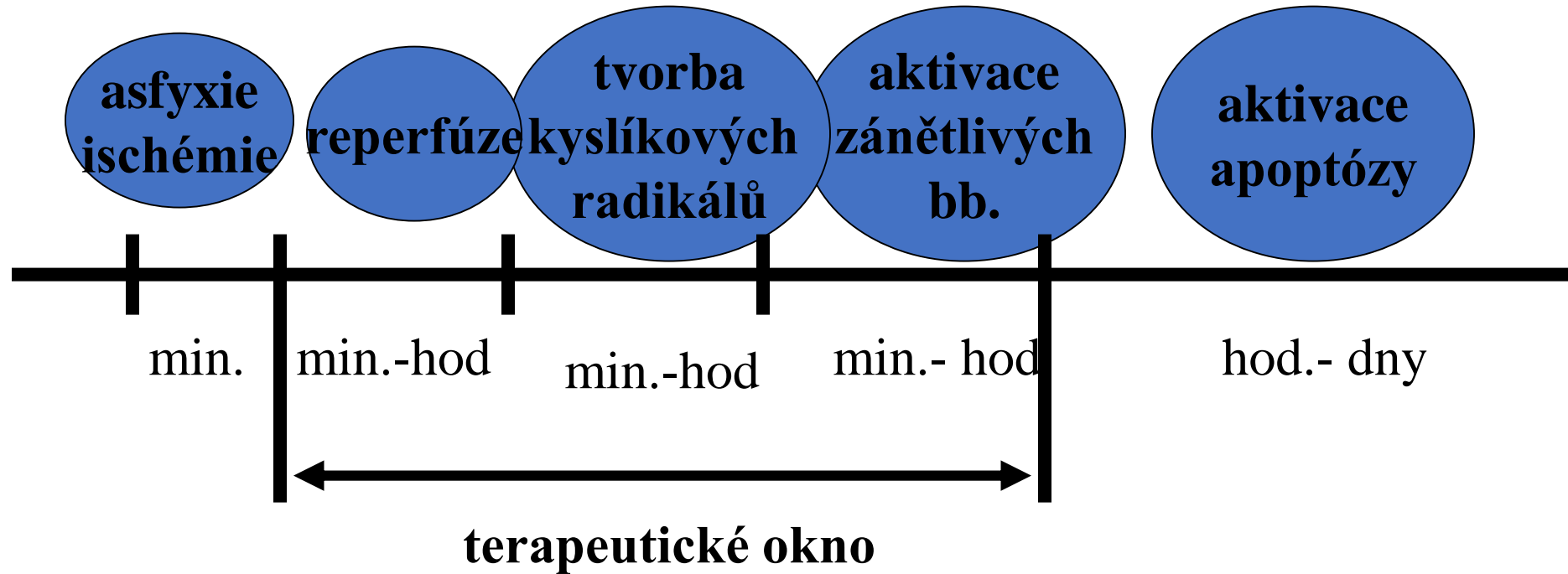
| <b>HODNOCENÍ HIE DLE SARNATOVÝCH</b> |                       |                                  |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Parametr</b>                      | <b>Stupeň 1</b>       | <b>Stupeň 2</b>                  | <b>Stupeň 3</b>                   |
| <b>Stav vědomí</b>                   | Dráždivý              | Letargický, obluzený             | Stuporózní                        |
| <b>Svalový tonus</b>                 | Normální              | Lehká hypotonie                  | Atonie                            |
| <b>Postura</b>                       | Lehká distální flexe  | Silná distální flexe             | Intermitentní decerebrace         |
| <b>Reflexy svalové</b>               | Zvýšené               | Zvýšené                          | Snížené nebo chybějí              |
| <b>Segmentální myoklonus</b>         | Přítomen              | Přítomen                         | Chybí                             |
| <b>Sací reflex</b>                   | Slabý                 | Slabý nebo chybí                 | Chybí                             |
| <b>Moro reflex</b>                   | Silný, snadno výbavný | Slabý, neúplný, těžko výbavný    | Chybí                             |
| <b>Okulovestibulární reflex</b>      | Normální              | Zvýšený                          | Snížený nebo chybí                |
| <b>Tonické šijní reflexy</b>         | Mírný                 | Zvýšený                          | Snížený nebo chybí                |
| <b>Autonomní systém</b>              | Sympatikotonus        | Parasympatikotonus               | Oba systémy utlumené              |
| <b>Zornice</b>                       | Mydriáza              | Miosa                            | Různé, slabá fotoreakce           |
| <b>Srdeční frekvence</b>             | Tachykardie           | Bradykardie                      | Různá                             |
| <b>Bronchiální sekrece a slinění</b> | Slabé                 | Profúzní                         | Různé                             |
| <b>Motilita GIT</b>                  | Normální nebo snížená | Zvýšená, průjem                  | Různá                             |
| <b>Křeče</b>                         | Žádné                 | Časté, fokální nebo multifokální | Vzácné                            |
| <b>EEG záznam</b>                    | Normální              | Zpočátku nízká voltáž, pak křeče | Diskontinuální, pak izoelektrický |
| <b>Trvání</b>                        | do 24 hodin           | 2-14 dnů                         | hodiny až týdny                   |



# Thomson skore

|           | 0     | 1             | 2              | 3           |
|-----------|-------|---------------|----------------|-------------|
| Tonus     | N     | hyper         | hypo           | Flacid      |
| Vědomí    | N     | hyperalert    | lethargie      | Koma        |
| Záchvaty  | Žádné | < 3 denne     | > 2 denne      | Četné       |
| Postura   | N     | Motor. ster.  | distální flexe | decerebrate |
| Moro r.   | N     | částečně      | 0              |             |
| Uchop r.  | N     | slabě         | 0              |             |
| Sací r.   | N     | slabě         | 0              |             |
| Dýchání   | N     | hypeventilace | Anoea          | UPV         |
| Fontanela | N     | Plná          | Tenzní         |             |

# Patofyziologie asfyxie



# Hypotermie

- Selektivní x celotělová
- ↓ makroergních fosfátů
- ↓ NO
- ↓ glutamátu
- ↓ aktivace transkripčních faktorů
- ↓ exprese adhezivních molekul

## Hypotermie – klinické studie

- Cool cap trial n=218 Death or severe impairment at 18 months (RR 0.82, 95%CI 0.66–1.02)
- NICHD trial n=208 Death or any impairment at 18 months (RR 0.73 95%CI 0.56–0.95)
- Eicher n=65 Death or severe impairment at 12 months (RR 0.62 95%CI 0.41–0.92)
- **TOBY** n=236 Death or severe impairment at 18 months [RR 0.70]

*(BMC Pediatr. 2008; 8: Azzopardi et al; licensee BioMed Central Ltd)*

# TOBY - profil pacientů

**Table 1**  
Clinical characteristics of the infants

|   | Cooled (n=64)    | Non-cooled (n=67) | p     |
|---|------------------|-------------------|-------|
| Gestational age (weeks)                     | 40 (39-41)       | 40 (39-41)        | 0.73  |
| Birthweight (g)                             | 3450 (2995-3863) | 3290 (3075-3736)  | 0.30  |
| Occipitofrontal circumference at birth (cm) | 35.3 (34.1-36.1) | 35 (34.1-35.6)    | 0.61  |
| Boys:girls                                  | 39:25            | 35:32             | 0.32  |
| Apgar score at 10 min                       | 4 (3-5)          | 4 (3-5)           | 0.36  |
| Complications during delivery               | 48 (75%)         | 51 (76%)          | 0.76  |
| Amplitude integrated EEG                    |                  |                   |       |
| Moderately abnormal                         | 27 (42%)         | 34 (51%)          | 0.32* |
| Severely abnormal                           | 35 (55%)         | 31 (46%)          |       |
| Age at postnatal scan (days)                | 8 (6-11)         | 8 (5-10)          | 0.27  |

Data are median (IQR) or n (%). Amplitude integrated EEG was not available for two infants in each group.  
\*  $\chi^2$  test for the proportion of moderately abnormal to severely abnormal amplitude integrated EEG in cooled (27:35) and non-cooled (34:31) groups.

Rutherford, M, The Lancet Neurolog, January 2010

# Hypotermie- indikační kritéria

|  |   |
|--|---|
| <b>Gestační věk</b><br><b>Čas od inzultu</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• zralost <math>\geq</math> 36. gestační týden</li><li>• věk do 6 hod po asfyxii</li></ul>  |
| <b>Anamnéza</b>                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• patologický CTG záznam</li><li>• pH <math>&lt;</math> 7,0, BE <math>&lt;</math> -16<br/>(pupečnickové nebo do 60' věku)</li><li>• Apgar v 10 . min. <math>\leq</math> 5</li><li>• opožděný nástup spontánní ventilace (<math>&lt;</math> 10 min.)</li></ul> |
| <b>Klinické známky HIE</b>                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• porucha vědomí</li><li>• křeče</li><li>• tonusová porucha</li><li>• absence sacího reflexu, moro, uchop</li><li>• apnoe</li></ul>   |
| <b>aEEG záznam</b>                           | <ul style="list-style-type: none"><li>• kontinuální nízkovoltážní záznam<br/>(flat trace)</li><li>• křeče/status epilepticus</li><li>• burst supression</li><li>• normovoltážní diskontinuální záznam</li></ul>   |

# Hypotermie

- Indikace: novorozenci po perinatální asfyxii projevy HIE a abnormitou na aEEG
- Gestační věk 36+0 týden
- Zahájení do 6 hod. od porodu
- Teplota 33.5- 34.5 st.C.
- Trvání 72 hodin
- Přijata do standardních postupů ČNeoS od r. 2011

# Průběh hypotermie

- Iniciálně nastavení teploty
  - 10 st.C. Po dosažení 34 st.C ihned nastavit na T 33.5 st.C.
- Rychlost chlazení
  - 38 st.C, 1 st./15 min.
  - 37 st.C, 1 st./ 20 min.
  - 36 st.C, 1 st./30 min.
  - 35 st.C, 1 st./60 min.
- Udržování tělesné teploty v rozmezí 33.0- 34.0 st.C po dobu 72 hodin
  - Potřeba ohřát/ochladit o 0.5 st.C
  - Změna teploty výhřevné tekutiny o 2 st.C
- Ohřívání o 0.5 st.C za hodinu



# Analgosedace

- Morphin iv. kontinuálně
  - Dávka 0.01 mg/kg/hod.
  - CAVE kumulace
- Sufentanyl inj. kontinuálně
  - Dávka 0.1-0.5 ug/kg/hod.
  - Většinou u ventilovaných
- Tramadol
  - Často nedostatečný efekt!!!
- Fenobarbital
  - Dávka 10-20 mg/kg/dávku
  - Sporná indikace, obava z indukce apoptosy
- Midazolam
  - Dávka 0.1 – 0.3 mg/kg/hod.
  - Cave- vliv na aEEG.

# Léčba křečí- akutní

- Fenobarbital inj.
  - Dávka 20-30 mg/kg/dávku
  - Udržovací dávka 5-8 mg/kg/den
  - Monitorování hladin
- Fenytoin inj.
  - Dávka 15-20 mg/kg/dávku
  - Udržovací dávka 5-8 mg/kg/den
  - Monitorování hladin
- Midazolam (diazepam)
- Levetiracetam

# Hypotermie



# aEEG

- **jednokanálový záznam z dvou parietálně umístěných elektrod**
- **nastavení filtru  $2 < > 15$  Hz**
- **matematické zpracování (semilogaritmická komprese amplitudy, časová komprese)**
- **šířka signálu odráží variaci a velikost amplitudy EEG**
- **kontinuální záznam hodiny-dny**
- **relativně snadná interpretace**



# Závěr

- Celotělová hypotermie je účinnou neuroprotektivní metodou v případě perinatální asfyxie
- Je prokázána korelace mezi stupněm HIE a vstupním aEEG nálezem
- Časná úprava aEEG (do 36 hodin) má pozitivní prediktivní hodnotu pro normální vývoj